

Gjeldende hypoteser om patofysiologien ved preeklampsi

En gjennomgang og diskusjon av litteraturen

Prosjektoppgave

Anne Marte Schrøder-Aasen

2010

Veileder: Professor Tore Henriksen

Abstract

Preeclampsia is a maternal syndrome characterized by new onset hypertension and proteinuria in pregnancy. The pathogenesis in preeclampsia is still not fully understood. The leading hypotheses suggest that one or several vasoactive factors produced in the placenta enter the maternal circulation and may cause widespread endothelial dysfunction. This in turn gives rise to the clinical features of preeclampsia.

The reason for an increased (or altered) release of vasoactive substances in preeclampsia is not well understood. Currently the most accepted explanation is that placenta in preeclamptic women is more ischemic due failure of the trophoblast to mediate a sufficient transformation of the maternal uterine spiral arteries that supply oxygenated maternal blood to placenta.

Current research has provided many possible mediators of the endothelial dysfunction. This student thesis first gives an overview of the most frequently mentioned factors. These include soluble fms-like thyrosinkinase-1 (sFlt-1), soluble Endoglin (sEng), Vascular endothelial growth factor (VEGF), Placental growth factor (PlGF) and Nitrogen monoxide (NO). While NO is an important vasodilator, the other factors are primarily involved in angiogenesis. Oxidative stress with an increased production of reactive oxygen species and lipid peroxides is also a possible contributor of cell damage and endothelial dysfunction in the mother.

The pathogenesis of preeclampsia is complex and multifactorial. An increase of maternal levels of vasoactive mediators can as a general model explain the development of the clinical symptoms, but is insufficient to explain the endothelial dysfunction in all women with preeclampsia. Studies have shown that women who develop preeclampsia don't necessarily have elevated levels of mediators associated with preeclampsia, and, vice versa, women without preeclampsia may have "preeclamptic" levels. Similarly, women with preeclampsia may have normal trophoblast invasion and faulty trophoblast invasion may be seen in normal pregnancies. Thus, it may be hypothesised that preeclampsia is a syndrome consisting of distinct subgroups that differ in terms of pathogenesis. As discussed in the last part of my thesis these "paradoxes" are not always considered in the review literature of preeclampsia. Still, sufficient hypotheses of the pathophysiology of preeclampsia should be able to explain all cases of the disease. In fact, it may be questioned whether it is reasonable to consider

“preeclampsia” as an entity that has a common pathogenetic pathway, i.e. a disease or a syndrome. Future research should be based on such hypotheses.

Innholdsfortegnelse

Abstract	2
Innholdsfortegnelse	3
Innledning.....	4
Hvorfor forårsaker placenta utbredt systemisk sykdom hos mor?	5
Metode.....	6
Resultater.....	6
Patofysiologien ved preeklampsi	6
Normal trofoblastinvasjon.....	7
Trofoblastinvasjon ved preeklampsi	7
Natural Killer-celler (NK-celler).....	8
Pseudovaskulogenese	9
Fibrinolyse.....	10
Aterose	10
VEGF og PlGF	10
sFlt-1.....	11
Prostasystemet	12
Løselig endoglin (sEng)	13
Nitrogenmonoksid (NO)	13
Oksidativt stress	14
EDHF	15
Endotelin-1	16
Leukocyttaktivering	16
Peroksynitritt (ONOO ⁻)	17
Cytokiner	18
Renin-Angiotensin-systemet (RAS).....	18
Autoantistoff mot angiotensin II reseptor type 1 (AT ₁ -AA)	19
Sammenhenger mellom molekylære mekanismer og kliniske symptomer.....	20
Diskusjon.....	22
Maternell disposisjon for endotelial dysfunksjon	22
Overproduksjon av vasoaktive mediatorer.....	24
Trofoblastinvasjon.....	25
Undergrupper av preeklampsi	27
Konklusjon	28
Referanser.....	29

Innledning

Preeklampsi er en hypertensiv sykdom som oppstår hos mor i svangerskapet og som opphører ved forløsning av placenta. Preeklampsi er karakterisert ved nyoppstått hypertensjon og proteinuri vanligvis etter 20. gestasjonsuke. Preeklampsi kan igjen inndeles i tidlig debuterende preeklampsi som diagnostiseres før gestasjonsuke 37 (utgjør 25 % av tilfellene), og sent debuterende preeklampsi som diagnostiseres etter gestasjonsuke 37 (utgjør 75 % av tilfellene). Det er en multisystemsykdom som etter hvert affiserer mange organer i mors kropp. Dersom tilstanden oppstår tidlig i svangerskapet vil den også kunne gi veksthemning hos fosteret.

Prevalensen på verdensbasis er på 3-14 % av alle graviditeter ¹. Preeklampsi har den høyeste maternelle og føtale morbiditet og mortalitet av alle svangerskapskomplikasjoner ².

Det finnes en alvorlig variant av preeklampsi som betegnes HELLP-syndrom. Det involverer hemolyse, forhøyede leverenzymmer og trombocytopeni. Preeklampsi kan også progrediere til eklampsi som kjennetegnes av kramper som ikke kan tilegnes annen årsak.

Risikofaktorer for å utvikle preeklampsi er mange. Blant de klinisk viktige er essensiell hypertensjon, diabetes, fedme, dyslipidemi og koagulopati. Disse sykdommene er også assosierte med endotelial dysfunksjon ³.

For å kunne stille diagnosen preeklampsi skal det foreligge en nyoppstått hypertensjon med et diastolisk blodtrykk på 90 mmHg eller over, eller et systolisk blodtrykk på 140 mmHg eller over. Det må også være proteinuri tilsvarende +1 på urinstix i minst to prøver tatt med minimum seks timers mellomrom. Andre varselsymptomer er kvalme, smerter i epigastriet, hodepine, lyd- og lysskyhet, hyperrefleksi, synsforstyrrelse, trombocytopeni, forhøyede levertransaminaser, og raskt tiltagende ødemer.

Hypertensjonen ved preeklampsi behandles primært med antihypertensiva. Steroidinjeksjon for å påskynde lungemodning hos foster før fullgåtte 34 uker kan gis dersom forløsning er nært forestående. Dersom de kliniske tegnene på preeklampsi progredierer til HELLP-syndrom eller det foreligger tegn på føtalt stress, er behandlingen forløsning.

Hvorfor forårsaker placenta utbredt systemisk sykdom hos mor?

I en normal graviditet vil cytotrofoblastene invadere decidua og myometriet. Det fører til at spiralarteriene (livmorens endearterier) remodelleres til større sinusoide kar og dermed sikres placenta en god blodgjennomstrømning. Ved preeklampsi er det påvist grunnere invasjon av cytotrofoblastene og en ufullstendig remodellering av spiralarteriene. Det kan medføre en utilstrekkelig blodperfusjon i placenta som dermed kan bli ischemisk (hypoksisk). Dette har vært en dominerende forklaringsmodell på utvikling av preeklampsi hos mor. Man har så ment at hypoksi i placenta setter i gang prosesser og frigjør faktorer som gir opphav til endotelial dysfunksjon også i mors sirkulasjon.

For at hypoksi med påfølgende prosesser lokalt i placenta skal føre til endotelial dysfunksjon i mors systemske sirkulasjon forutsettes det at faktorer fra placenta når ut til de ulike delene av mors kartre. En rekke molekulære faktorer er vurdert, både inflammatoriske faktorer (for eksempel cytokiner og frie oksygenradikaler), vasomotoriske mediatorer (for eksempel nitrogenmonoksid, endotelin, prostaglandiner og Angiotensin II) og blodceller (thrombocytter og leukocytter) ⁴. Andre faktorer som spiller en rolle er *soluble fms-like tyrosin kinase-1* (sFlt-1) og autoantistoff mot Angiotensin II type 1 reseptor (AT₁-AA) ⁵.

Til tross for påviste forhøyde nivåer av vasoaktive faktorer hos kvinner som utvikler preeklampsi, er ikke dette funnet hos alle. Hypotesene som baserer seg på at en ufullstendig trofoblastinvasjon ligger til grunn for utvikling av preeklampsi, kan ikke forklare hvorfor kvinner med normal trofoblastinvasjon også kan få preeklampsi. Det tyder på at gjeldende hovedhypotese for preeklampsi ikke er tilstrekkelig eller at ikke alle tilfeller av preeklampsi forklares ut fra en felles patogenese.

Det heterogene bildet som ses hos kvinner som senere får merkelappen ”preeklampsi” kan altså skyldes forskjellige patofysiologiske prosesser og forskjellige predisponerende forhold hos mor. Kanskje er preeklampsi en merkelapp som brukes på patogenetisk forskjellige sykdommer som fremtrer som et syndrom der hypertensjon og proteinuri er fellesnevneren. Det er mulig at en inndeling i ulike subgrupper av preeklampsi vil være mer hensiktsmessig, ikke minst ved forskning som ønsker å avdekke sykdomsmekanismene ved syndromet preeklampsi.

Metode

Oppgaven er en litteraturstudie skrevet på grunnlag av artikler funnet på PubMed. Det er bare søkt på review-artikler. I søkene ble det sortert bort artikler som var publisert før år 2000, samt artikler som var skrevet på andre språk enn norsk og engelsk. Artikler som manglet abstract ble også utelukket. Søk ble utført med følgende søkeord:

Endothelial Dysfunction AND Pre-eclampsia (142 treff)

Relevante artikler ble plukket ut etter å ha lest abstracts, og til slutt gjensto 18 artikler som oppgaven i hovedsak er basert på. Den største utfordringen var å begrense litteraturmengden. Det ble valgt ut artikler som gav svar på problemstillingen, og det ble utelatt artikler som overlappet med nyere artikler i tema og innhold.

Etter innspill fra veileder er det blitt inkludert 6 andre relevante artikler, samt noen artikler som det har vært henvist til i review-artiklene. Lærebøker i obstetrikk har også blitt benyttet som kilde for oppgaven.

Resultater

Patofysiologien ved preeklampsi

I litteraturen beskrives preeklampsi som en prosess med to stadier: en preklinisk prosess (de første 20 gestasjonsukene) og en klinisk prosess (vanligvis etter 20 gestasjonsuker). Denne oppgaven omtaler i hovedsak faktorer som produseres og virker i den prekliniske prosessen. Ved det kliniske syndromet preeklampsi skjer det en endring i funksjonen til mors endotelceller. Det foreligger mange hypoteser rundt hvilke faktorer og mekanismer som er disponerende, utløsende og medvirkende til den endoteliale dysfunksjonen som skapes i mors sirkulasjon. De kliniske symptomene oppstår vanligvis etter uke 20 i graviditeten.

Normal trofoblastinvasjon

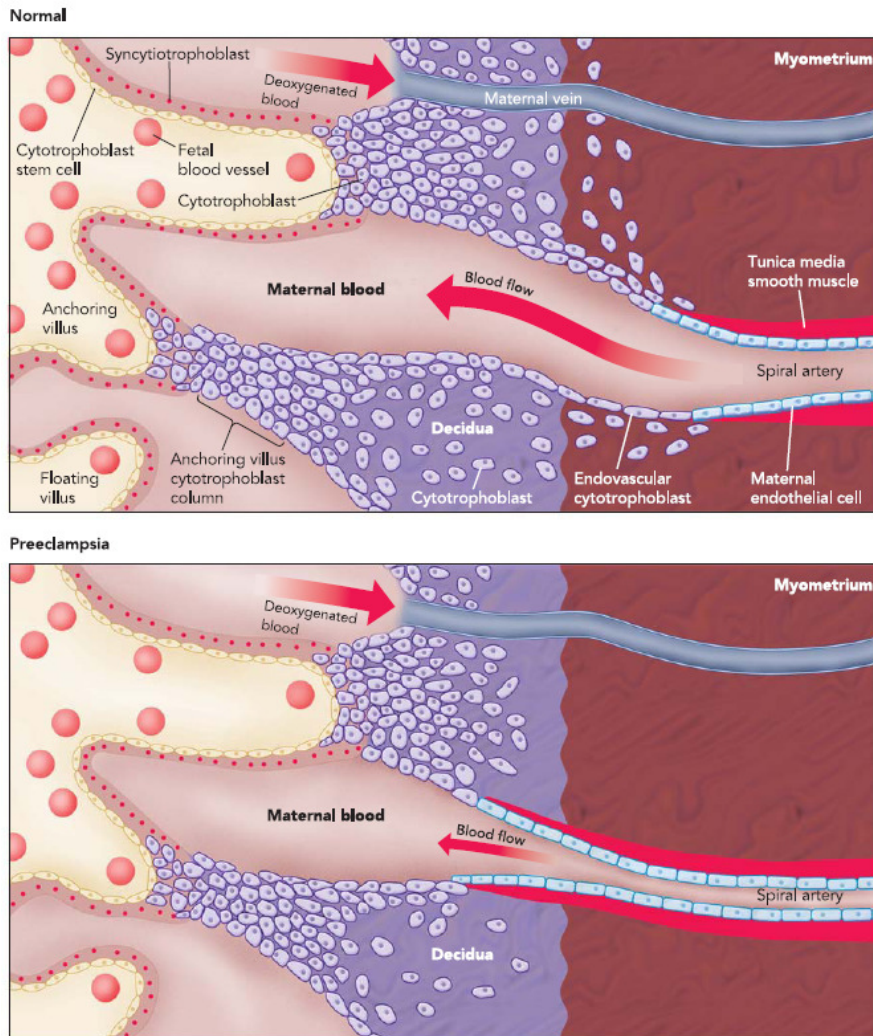
Trofoblastinvasjon og remodellering av mors spiralarterier skjer i perioden 6. til 18. gestasjonsuke ¹.

I normal utvikling av placenta vil ekstravilløse cytotrofoblaster fra fosteranlegget invadere spiralarteriene som ligger i decidua og myometriet i uterus. Cytotrofoblastene vil delvis erstatte det maternelle endotelet lokalt og dermed danne et slags hybrid-kar som er dekket med både maternelle og føtale celler (trofoblastceller). Muskelcellene i veggen på spiralarteriene vil også delvis bli erstattet av føtale celler.

Karene i placenta vil gå fra å være smale kar med stor motstand til å bli utvidede kar med lavere motstand. De utvidede spiralarteriene blir et lavtrykkssystem uten autoregulering eller evne til å reagere på vasoaktive substanser. Slik sikres placenta den blodperfusjonen den trenger for å ernære det voksende fosteret.

Trofoblastinvasjon ved preeklampsi

Ved preeklampsi foreligger det ofte en ufullstendig invasjon av cytotrofoblaster i spiralarteriene til mor. Invasjonen er grunnere og strekker seg bare til decidua. Muskellaget i karveggen blir ikke erstattet av føtale celler, og spiralarteriene forblir snevre og med høy motstand. Det resulterer i at placenta ikke får tilstrekkelig blodperfusjon og det oppstår hypoksi i placenta.



Figur fra Wang A, Rana S, Karumanchi SA. Preeclampsia: the role of angiogenic factors in its pathogenesis⁶

Natural Killer-celler (NK-celler)

NK-celler spiller en viktig rolle for at placenteringen i startfasen av graviditeten skal bli adekvat. Stroma og mucosa i uterus inneholder en stor mengde av deciduale NK-celler som fasiliterer invasjonen av cytotrofoblaster.

Det finnes forskjellige typer NK-celler. De kan grupperes basert på tettheten av CD56 på celleoverflaten. Som navnet henspiller på, forbindes NK-celler vanligvis med de perifere/sirkulerende NK-cellene (pNKs) som jakter på patogener eller infiserte celler ellers i kroppen. De fleste NK-cellene i endometriet er uterine natural killer cells (uNKs) som er langt

mindre cytotoksiske enn pNKs. uNK-cellene utøver sin virkning ved å frigjøre *Vascular endothelial growth factor* (VEGF), *placental growth factor* (PlGF) og cytokiner (IL-8 og IP-10). Kombinasjonen av cytokiner og angiogene faktorer fra uNK-cellene induserer og støtter invasjonen av de ekstravilløse trofoblastene inn i maternelle spiralarterier slik at den nødvendige remodelleringen av spiralarteriene kan finne sted senere i graviditeten ¹.

I kvinner som utvikler preeklampsi er det en større aktivitet blant pNK-cellene. Alt etter om det er uNKs eller pNKs som dominerer i endometriet, vil NK-cellene enten legge til rette for eller motarbeide en trofoblastinvasjon. Det er fortsatt uklart hvorfor en ugunstig type NK-celle dominerer hos noen og ikke hos andre. En mulig forklaring ligger i ulikt uttrykk av *Human leukocyte antigen* (HLA) på cytotrofoblastenes overflate. Dersom trofoblastene mangler eller uttrykker redusert mengde HLA-G, er de sårbare overfor angrep, og invasjonen i endometriet blir ikke fasilitert av de maternelle uNK-cellene ¹.

Pseudovaskulogenese

I normal utvikling av placenta påtar cytotrofoblastene seg en endotelial fenotype. Denne prosessen kalles pseudovaskulogenese. Cytotrofoblastene nedregulerer genuttrykket av adhesjonsmolekyler karakteristiske for epitel, og går over til å uttrykke adhesjonsfenotypen til en endotelcelle på celleoverflaten.

Ved immunfarging av biopsier fra placentae fra preeklamtiske svangerskap finnes færre endoteliale reseptorer på de invaderende cytotrofoblastene. Cytotrofoblastene fra preeklamtiske placentae har ikke gjennomgått denne byttingen av adhesjonsmolekyl-fenotype på celleoverflaten i like stor grad som i normale svangerskap ^{4;6}.

Pseudovaskulogenesen ved preeklampsi kan være både redusert eller fullstendig fraværende.

Pseudovaskulogenese trigges av interaksjoner mellom VEGF og *fms-like tyrosin kinase-1* (Flt-1). Flt-1 er en av reseptorene for VEGF. Flt-1 kontrollerer forvandlingen fra epitelial til endotelial fenotype på cytotrofoblastene og induserer også frigjøring av nitrogenmonoksid (NO) ⁷. VEGF er derfor en viktig nøkkelfaktor for adekvat trofoblastinvasjon, og også opprettholdelse av blodperfusjonen ved å fremme kardilatasjon.

Fibrinolyse

Fibrinolyse er viktig for adekvat implantasjon. Det hindrer at koagler tilstopper spiralarteriene under remodelleringsprosessen. Fibrinolyse induseres av trofoblastceller.

Syncytiotrofoblastene produserer urokinase-type plasminogenaktivator (uPA) som også virker fremmede på fibrinolyse. Utfelling av fibrin motvirkes også av prostasyklin⁸.

Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) hemmer fibrinolyse⁸, og har dermed motsatt virkning. PAI-1 hemmer uPA, og effekten av redusert uPA-aktivitet er en redusert omdanning av plasminogen til plasmin. Det fører til redusert fibrinolyse, redusert nedbrytning av ekstracellulær matrix og grunnere trofoblastinvasjon⁹. Det er vist at autoantistoff mot Angiotensin II type 1 reseptor (AT₁-AA) kan gi økt produksjon av PAI-1 ved preeklampsi ved å aktivere AT₁-reseptorer på trofoblastceller⁹.

Aterose

Aterose er navnet på en prosess som er påvist i preeklamptiske karvegger i placenta. Det er påvist akkumulasjon av lipider i myointimale celler og i makrofager. Det ses endotelskade, trombocyttdponering, murale tromber og fibroid nekrose i karveggen. Fibrin, immunoglobuliner og komplementfaktorer er deponert i det ekstracellulære rom⁸. Aterose ses spesielt i kar som ikke har gjennomgått adekvat remodellering. Ateroseforandringer kan føre til obstruksjon og dermed redusert blodgjennomstrømning i de affiserte arteriene. Aterose er et uspesifikt funn, og det er også påvist ateroseforandringer i placenta til kvinner som ikke har preeklampsi¹⁰.

VEGF og PlGF

Vascular endothelial growth factor (VEGF) og *placental growth factor* (PlGF) er proangiogene faktorer. Begge er medlemmer av VEGF-familien som er essensiell for angiogenese og opprettholdelse av endotelial cellestatus og endotelial integritet, blant annet optimal permeabilitet i karveggen⁴. VEGF induserer også produksjon av vasodilatorisk NO og prostacyclin i endotelcellene. Det er derfor mulig at VEGF er viktig også når det kommer til regulering av muskeltonus i arterieveggene og perfusjonen av placenta via sin effekt på NO¹¹.

VEGF bindes normalt til reseptorene Flt-1 (benevnes også VEGFR-1) og KDR (benevnes også Flk-1 eller VEGFR-2)⁷. Binding til KDR er den mest potente signalveien for angiogenese. Sammenlignet med KDR er Flt-1 mindre potent i så måte⁴.

Det er usikkert hvilken fysiologisk rolle PlGF har, men det kan tyde på at PlGF stimulerer angiogenese ved tilstander som ischemi, inflammasjon og sårtilheling. Til forskjell fra VEGF er det bare Flt-1 som er reseptor for PlGF⁴. PlGF er en potent angiogen vekstfaktor som virker ved å forsterke VEGF-signalet. Mekanismen går ut på å la VEGF heller binde seg til KDR-reseptor fremfor Flt-1⁶. VEGF og PlGF har nemlig høyere affinitet for Flt-1 enn for KDR. Ved at PlGF bindes til Flt-1 vil det øke sannsynligheten for at VEGF bindes til den mer potente KDR. Et signal som vil bidra til økt angiogenese og andre effekter av disse vekstfaktorene.

Ved preeklampsi er det en økning i produksjonen av VEGF, men en reduksjon i produksjonen av PlGF i cytotrofoblastene⁹. Det kan tenkes at dette fører til redusert binding mellom VEGF og KDR, siden VEGF i større grad vil bindes til Flt-1. Det kan tenkes at dette gir seg utslag som en reduksjon i angiogenetiske og andre endotelstimulerende effekter ved preeklampsi i forhold til et normalt svangerskap.

sFlt-1

En mulig forklaring på sammenhengen mellom hypoksi i placenta og systemisk endotelial dysfunksjon hos mor kan være *soluble fms-like tyrosin kinase-1* (sFlt-1). Dette er et antiangiogen protein som ses forhøyet hos kvinner med preeklampsi^{1:4}. sFlt-1 er likt det

ekstracellulære ligandbindende domenet på Flt-1, men mangler de transmembrane og intracellulære signalførende domenene¹². sFlt-1 synes hovedsakelig å produseres av trofoblastene i en hypoksisk placenta. Lav pO₂ trigger en oppregulering av sFlt-1 i trofoblastene⁴. sFlt-1 er med på å regulere angiogenesen i placenta ved å binde seg til VEGF og PlGF i sirkulasjonen, og dermed hindre VEGF og PlGF i å binde seg til egne reseptorer. Det kan virke som at VEGF blir sterkere bundet til overskuddet av sFlt-1 enn til KDR⁴. Til tross for en økning av VEGF under graviditeten, vil det ved preeklampsiske høye sFlt-1-nivåer bli mindre fritt VEGF, fordi det bindes opp til sFlt-1. sFlt-1 utkonkurrerer dermed KDR og signalet for angiogenese⁹ blir redusert.

Overproduksjonen av sFlt-1 i trofoblastcellene i placenta kan være ansvarlig for den defekte pseudovaskulogenesen av cytotrofoblastene som normalt trigges av VEGFs interaksjon med Flt-1. Det fører til unormal remodellering av spiralarteriene ved preeklampsi¹¹. sFlt-1 motvirker Flt-1 og KDR, som begge fremmer angiogenese i placenta, som følgelig gir mer hypoksiske forhold.

Det har vist seg at VEGF generelt også er viktig for å opprettholde intakt endotel i den systemiske sirkulasjon⁴. Reduserte nivåer av fritt VEGF, som følge av at det bindes opp (inaktiveres) av sFlt-1, er derfor en mulig forklaringsmodell for endotelial dysfunksjon som synes å ligge bak symptomene som oppstår i nyrer, hjerne og lever ved preeklampsi og eklampsi. Det gjelder blant annet forhøyede leverenzymmer, proteinuri, hypertensjon, kramper og bevissthetstap.

Prostasyklin

Prostasyklin (PGI₂) blir produsert i endotelceller blant annet ved påvirkning av VEGF. Prostasyklin virker kardilaterende og hemmer blodplateaggregasjon og utfelling av fibrin. Samtidig frigjøring av prostasyklin og NO fra endotel fører derfor til en økning i blodstrømmen grunnet den kardilaterende effekten. Prostasyklin og NO er to endogene substanser som endotel kan benytte seg av for å endre den vaskulære motstanden¹³.

Sammenlignet med normale graviditeter er produksjonen av prostacyklin (PGI₂) i endotelcellene redusert ved preeklampsi^{3;14}. Dette anses som en følge av en generell endotelial dysfunksjon.

Løselig endoglin (sEng)

Endoglin er en transmembran co-reseptor for *transforming growth factor* β (TGF- β) som hovedsakelig uttrykkes på prolifererende endotelceller¹⁵. TGF- β er en familie av proteiner som er involverte i en rekke patofysiologiske prosesser. Blant annet er signalveien til TGF- β viktig for vaskulær morfogenese, endotelcellenes funksjoner og differensieringen av pericytter og glatte muskelceller¹⁵.

Endoglin kan også opptre som en løselig form. Løselig endoglin (sEng) er forhøyet i serum hos gravide som senere utvikler preeklampsi, og økningen korrelerer til alvorlighetsgraden av sykdom som senere oppstår¹⁵. sEng er en antagonist til *transforming growth factor* $\beta 1$ -isoform (TGF- $\beta 1$). sEng hemmer bindingen av TGF- $\beta 1$ til sine reseptorer, noe som videre interfererer med aktivering av NO-syntaser i endotelceller (eNOS) og gir påfølgende manglende vasodilatasjon^{11;12;15}. sEng har også en antiangiogen effekt¹⁵.

sEng og sFlt-1 virker forskjellig, men kan ha additive effekter i det å indusere endotelial dysfunksjon ved preeklampsi¹⁵. Det er per i dag uklart hvilken rolle sEng spiller i utviklingen av syndromet. I pasienter med preeklampsi er de økte nivåene av både sFlt-1 og sEng først påvisbare etter gestasjonsuke 17. Det er derfor også usikkert om sEng og/eller sFlt-1 er en markør eller en årsak ved preeklampsi¹.

Nitrogenmonoksid (NO)

L-arginin er substrat for nitrogenmonoksid. NO dannes av NO-syntetase i endotelceller (eNOS). NO er en potent vasodilatator, og er sannsynligvis den faktoren som opprettholder den normale lavtrykkstilstanden i placentas kar ved normal graviditet¹⁴. NO frigjøres også som en respons på mekanisk stress på karet¹³.

Ved preeklampsi er det redusert aktivitet av eNOS på endotelcellene, noe som også er et uttrykk for et dysfunksjonelt endotel. Det er påvist forhøyede nivåer av NO i serum hos kvinner med preeklampsi. Det kan tenkes at dette er en kompensatorisk reaksjon på den økte frigjøringen av vasokonstriktorer som foreligger¹⁴.

NO blir inaktivert når det reagerer med superoksid (O_2^-) og danner da videre peroksynitritt ($ONOO^-$). Peroksynitritt kan gi oksidativt stress i form av nitrering av tyrosin i proteiner og peroksidasjon av lipider¹¹.

Resultatet av NO-mangelen kan gi seg utslag både som redusert vasodilatasjon og redusert blodgjennomstrømming, men også øke mengden av frie oksygenradikaler og oksidativt stress.

Oksidativt stress

Økt sekresjon av isoprostan i urinen hos kvinner som senere utvikler preeklampsi støtter hypotesen om at det kliniske syndromet preeklampsi delvis forårsakes av overproduksjon av frie radikaler som utøver oksidativ skade på proteiner, lipider og DNA¹. Måling av isoprostan i urinen er en metode for å påvise graden av oksidativt stress. Det har også vært tatt i bruk andre målemetoder for å påvise oksidativt stress hos gravide, men det har ikke vært entydig at det foreligger en økning i oksidativt stress hos alle kvinner som utvikler preeklampsi².

Det er vist en økning i frie oksygenradikaler i og rundt blodkarene i preeklamptiske placentae⁹. Det har også blitt vist en økning i NADPH-oksidaseaktivitet. NADPH-oksidase er et enzymkompleks i membranene på fagocyterende celler. For eksempel leukocytter produserer frie oksygenradikaler til bruk i sitt forsvar mot mikroorganismer. Det er foreslått at aktivering av NADPH-oksidase skjer via påvirkning av antistoff mot Angiotensin II type 1 reseptor (AT_1-AA)⁹. Resultatet blir en økning i produksjon av frie oksygenradikaler når AT_1-AA er til stede.

Oksygenradikalene angriper fosfolipidene i cellemembraner og reagerer med flerumettede fettsyrer. Av dette dannes lipidperoksider som igjen gir oksidativ celledskade.

Lipidperoksidene bindes til lipoproteiner og blir transporterte rundt i mors sirkulasjon. Lipidperoksidene kan dermed utøve videre oksidativ skade på celler i vev andre steder enn i placenta. Den økte lipidperoksidasjonen i placenta kan derfor virke som en katalysator for en generell økning i kroppens oksidative stress². Ukontrollert lipidperoksidasjon i perifert blod vil dessuten virke stimulerende på tromboksanproduksjon, og hemmende på prostacyklinproduksjon. Redusert produksjon av prostacyklin vil gi vasokonstriksjon, og karskade vil gi økt permeabilitet⁸.

Lipidperoksidene genererer videre toksiske radikaler som skader endotelceller og modifierer endotelcellenes produksjon av NO¹⁴. Det er foreløpig ikke enighet i om det foreligger en assosiasjon mellom preeklampsi og peroksidasjon av lipider, men mange studier viser at det er en sammenheng²

I et normalt svangerskap er serumkonsentrasjonen av triglyserider og kolesterol betydelig økt. Hos kvinner med preeklampsi er konsentrasjonen av triglyserider fordoblet igjen i forhold til friske gravide. Oksiderte *Low density lipoproteins* (LDL) virker hemmende på prostacyklin- og NO-produksjon i endotelceller⁸.

Syncytiotrofoblastene blir utsatt for den høyeste O₂- konsentrasjonen i blodet fra mor samtidig som blodet inneholder lite antioksidanter⁷. Det er påvist signifikant reduksjon i gjennomsnittsnivåene av glutathion og superoksid dismutase i placenta hos kvinner med preeklampsi². Glutathion er et peptid som nøytraliserer frie radikaler. Superoksid dismutase er et enzym som beskytter mot skade fra frie oksygenradikaler. Reduserte beskyttelsesmekanismer mot oksidativt stress ved preeklampsi, kan være en konsekvens av at forsvaret ”brukes opp” grunnet det økte oksidative stresset som foreligger.

EDHF

I normal graviditet er det en økning i blodvolum og minuttvolum på 40-50 % i 1. trimester. Likevel tilkommer det et blodtrykksfall i 1. trimester. Dette forårsakes av en reduksjon i den totale perifere motstand. Det er vist at graviditet demper responsen på vasopressorer^{8;16}.

Ved preeklampsi er det en økning i perifer vaskulær motstand og en reduksjon i arterienes evne til relaksasjon. Dette bidrar til hypertensjonsutvikling¹⁶.

Prostasyklin og nitrogenmonoksid virker vasodilaterende, men det eksisterer også hypoteser rundt *Endothelium-derived hyperpolarising factor* (EDHF). EDHF tenkes å være en tilleggsmediator av vasodilatasjon som også produseres av endotel. Denne er til stede når syntese av prostasyklin og NO blokkeres¹⁶. EDHF er enda ikke identifisert, og det er sannsynlig at det finnes mer enn en faktor som står for effekten tiltenkt EDHF. Det er en mulighet for at EDHF ikke er et molekyl, men heller en overføring av elektrisk strøm fra endotel til glatte muskelceller i karveggen via gap junctions¹⁶.

Forskning vil med tiden vise om det finnes en EDHF og hva den utgjøres av. Det kan tenkes at mangelfull relaksasjon av glatt muskulatur i karveggen skyldes en defekt i cellenes gap junctions¹⁶.

Endotelin-1

Endotelin-1 er en kraftig vasokonstriktor som produseres av endotel¹³. Konsentrasjonen av Endotelin-1 i plasma er forhøyet i kvinner med preeklampsi. Det er også vist in vitro at slike forhøyede konsentrasjoner av Endotelin-1 kan virke utløsende på oksidativt stress i placenta³.

Leukocyttaktivering

Normal graviditet er en mild inflammatorisk tilstand³. Ved preeklampsi kan det virke som om den inflammatoriske reaksjonen blir for kraftig. Det foreligger aktivering av en stor mengde forskjellige leukocytter. Nøytrofile, monocytter, NK-celler, CD4⁺ og CD8⁺ T-celler befinner seg i en aktivert tilstand¹⁷.

Placenta er normalt i en dynamisk tilstand av vekst og apoptose³. I graviditeten frigjøres det en stor mengde celledetritus inn i mors sirkulasjon. Dette er detritus fra trofoblastceller som har gjennomgått apoptose. Det er vist at fagocytose av apoptotisk detritus kan gi en

immunosuppressiv og anti-inflammatorisk respons. De fagocyterende makrofagene produserer immunsupprimerende cytokiner, for eksempel IL-10 og TGF- β ¹⁷.

Ved preeklampsi vil hypoksiske forhold, inflammasjon eller oksidativt stress heller gi nekrose i trofoblastene. I litteraturen nevnes spesifikt celledetrit av typen *syncytiotrophoblastic basement membrane fragments* (STBM)^{1;2}. Når fagocyterende celler inntar celledetrit fra trofoblaster som har gjennomgått nekrose eller apo-nekrose, vil de reagere med produksjon av type 1 cytokiner. Type 1 cytokiner som TNF- α , IL-12 og IFN- γ vil fasilitere inflammasjon. De nekrotiske trofoblastene kan også indusere hyperaktivering av nøytrofile, monocytter og lymfocytter^{3;17}. In vitro er det vist at celledetrit fra trofoblaster også vil redusere endotel-avhengig kardilatasjon³. Ved disse mekanismene er det mulig at trofoblastdetrit kan føre til den systemiske endoteliale dysfunksjonen som ses ved preeklampsi¹⁷. Slik kan en se for seg at en økning i oksidativt stress ved preeklampsi vil gi både direkte effekter og indirekte effekter via trofoblastnekrose.

Aktiverte leukocytter, både granulocytter og monocytter, fører til en overproduksjon av frie oksygenradikaler som gir oksidativt stress. Det er også vist at kvinner med preeklampsi har forhøyede nivåer av kalprotektin som indikerer en inflammatorisk tilstand med leukocytaktivering. Det er også påvist forhøyede blodnivåer og økt sekresjon av TNF- α fra leukocytter i pasienter med preeklampsi. TNF- α vil igjen aktivere endotelceller via *platelet-derived growth factor* (PDGF), endothelin-1 og PAI-1².

Peroksynitritt (ONOO⁻)

Peroksynitritt (ONOO⁻) dannes fra superoksid og NO. Peroksynitritt er et anion som hemmer elektrotransportkjeden i mitokondriene, oksiderer proteiner, initierer peroksidasjon av lipider, nitrater og aromatiske aminosyrer og reduserer mengden av prostacyklin-syntase¹¹. Redusert mengde av prostacyklin-syntase gir perifer vasokonstriksjon og dermed en økning i det materielle blodtrykket.

Peroksynitritt nitrerer tyrosin på proteiner. En slik tyrosin-nitrering er fysiologisk, men er økt i karene i placenta hos kvinner med preeklampsi⁷. Når tyrosin på proteiner blir nitrerte kan

det gi tap av funksjon hos proteinet. Det er derimot ikke vist om nitreringen av tyrosin er en konsekvens av preeklampsi eller om det er med på å forårsake sykdommen.

Cytokiner

Lokal hypoksi i placenta fører til frigjøring av cytokiner. Noen cytokiner virker stimulerende på placentavekst, slik som *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF) og IL-4. Andre cytokiner har en skadelig virkning på utviklingen av placenta, slik som TNF- α og IL-2⁸.

Mengden av immunregulerende cytokiner som TGF- β og IL-10 er økt i normale svangerskap. TGF- β og IL-10 produseres av T-lymfocytter og NK-celler. Trofoblaster produserer TNF- α som virker pro-inflammatorisk og IL-10 som virker immunregulerende. I preeklampstiske placenta er det påvist reduserte mengder IL-10 og en økning i IL-2/IL-10 og TNF- α /IL-10-ratioene¹⁷. En mulig forklaringsmodell er at den immundempende effekten til IL-10 er redusert ved preeklampsi, og at det oppstår en patologisk økning i immunresponsen til mor mot føtalt vev.

Renin-Angiotensin-systemet (RAS)

I normal graviditet foreligger det en økning av nesten alle komponentene i RAS⁹. Det er dessuten vist at alle komponentene er til stede i en normal placenta og danner der et funksjonelt uteroplacentalt RAS⁹.

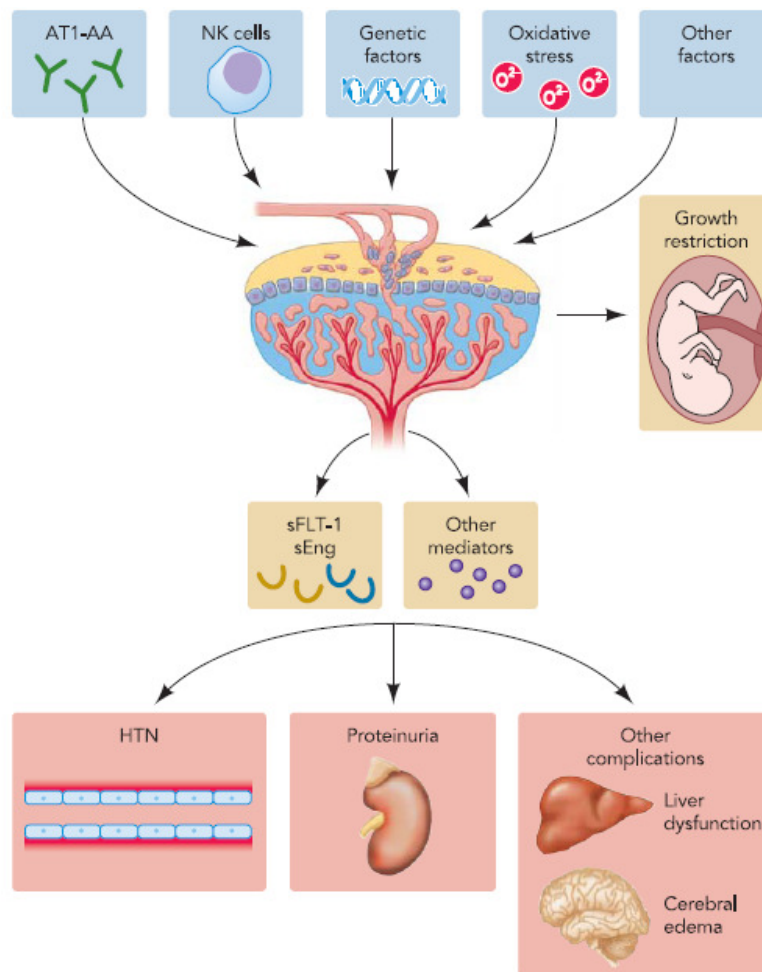
Normotensive gravide kvinner har en redusert vaskulær sensitivitet overfor påvirkning av vasopressorer som angiotensin II. Det kreves dobbelt så stor mengde angiotensin II gitt intravenøst for å få samme vasopressoreffekt som hos en ikke-gravid kvinne. En mulig forklaring på dette er tilstedeværelsen av økte nivåer av prostasyklin og progesteron som kan redusere sensitiviteten overfor angiotensin II⁹.

Effektene til angiotensin II er hovedsakelig mediert via aktivering av angiotensin II type 1 reseptor (AT₁). AT₁ er blant annet uttrykt på overflaten av vaskulære glatte muskelceller. Aktivering av AT₁ gir vasokonstriksjon, økt sympaticusaktivitet og frigjøring av aldosteron⁹.

Trofoblaster har også AT₁ på celleoverflaten. Aktivering av AT₁ på trofoblastene vil kunne endre genuttrykket av proteiner som er assosiert med trofoblastinvasjon og angiogenese, som for eksempel PAI-1 og sFlt-1. Aktivering av AT₁ vil også kunne stimulere syntese av NADPH-oksidasen. I tillegg til å ha effekter på genuttrykket til trofoblaster, er det uteroplasentale RAS viktig for å fasilitere en adekvat blodgjennomstrømming for å ernære det voksende fosteret. Studier har vist at angiotensin II produseres i decidua og har en parakrin effekt på trofoblaster via aktivering av AT₁⁹.

Autoantistoff mot angiotensin II reseptor type 1 (AT₁-AA)

Det er vist at i kvinner med preeklampsi kan det påvises et autoantistoff, AT₁-AA, som blant annet stimulerer AT₁ på trofoblaster⁹. Et slikt antistoff kan potensielt ha en stor innvirkning på RAS. Det kan også indusere en økning i faktorer som assosieres med utviklingen av preeklampsi. Virkningen til AT₁-AA på AT₁ i trofoblaster er en økt produksjon av sFlt-1 og PAI-1. Det vil også stimulere NADPH-oksidasen og en økning av reaktive oksygenradikaler. En annen effekt av AT₁-aktivering er vasokonstriksjon, som vil bidra til blodtrykksøkning⁹.



Figur fra Wang A, Rana S, Karumanchi SA. Preeclampsia: the role of angiogenic factors in its pathogenesis ⁶

Sammenhenger mellom molekylære mekanismer og kliniske symptomer

Hypoksi og oksidativt stress i placenta fører til frigjøring av faktorer som for eksempel sFlt-1, sEng og pro-inflammatoriske cytokiner inn i den maternelle sirkulasjonen ¹. Hypoksi vil også gi en økning i trofoblastdebris. Mikropartikler fra trofoblaster, frie oksygenradikaler, lipidperoksider og aktiverte leukocytter kommer inn i mors sirkulasjon ⁷. Til sammen kan dette kan lede til en systemisk inflammatorisk respons hos mor som resulterer i symptomene vi ser ved preeklampsia ^{1;7}.

Endotel har en viktig rolle i forhold til opprettholdelse av homeostase i blodtrykket. Hos friske er det en balanse mellom vasokonstriksjon og vasodilatasjon.

Endotelial dysfunksjon ved preeklamsi kan bidra til utvikling av hypertensjon ved frigjøring av Endotelin-1, som er en kraftig vasokonstriktor¹³. Generelt vil en overproduksjon av katekolaminer, Angiotensin II og Endotelin-1 gi en blodtrykksøkning. Det samme vil en for lav produksjon av endogene vasodilatorer som NO og PGI₂ gi¹³.

Økningen i blodtrykket hos mor skyldes en patologisk økning i sensitiviteten for pressorpåvirkning, i motsetning til en normal graviditet der sensitiviteten er redusert. Det er også en økning i kartinus på grunn av en forhøyet endotelinkonsentrasjon og en reduksjon i produksjonen av NO og prostacykliner⁸. AT₁-AA kan også være bidragsytende gjennom å aktivere AT₁, som vil gi vasokonstriksjon⁹.

Ved en økning i blodtrykket slik som ved preeklamsi, vil endotelet forsøke å kompensere ved å skille ut vasoaktive substanser med kardilaterende virkning slik som NO. Ved alvorlig eller kronisk forhøyet hypertensjon vil kompensasjonsmekanismene kunne overskrides, hvilket vil gi en endotelial dekompensasjon. Det vil da bli ytterligere blodtrykksstigning og endotelskade. Slik startes en negativ spiral med endotelial svikt¹³.

Et intakt endotel har antikoagulerende egenskaper. Skadde endotelceller skiller ut stoffer som fremmer koagulasjon og øker sensitiviteten overfor vasopressorer¹⁴. Dette vil virke bidragsytende til hyperkoagulabilitet og hypertensjonsutvikling. Det er vist forhøyede nivåer av fibronektin og von Willebrands faktor i plasma i kvinner med preeklamsi¹⁸. Fibronektin er et glykoprotein som finnes i endotelets basalmembran. De høye nivåene av fibronektin og von Willebrands faktor tyder på at det foreligger skade på endotel¹⁴.

Thrombocytopeni er et tegn på forverring av preeklamsi og skyldes sannsynligvis thrombocytaktivering og hemolyse induert av kraftig vasospasme¹⁴. Vasospasme og endotelial dysfunksjon vil kunne gi thrombocytaktivering og plateaggregering. Den økte karpermeabiliteten vil gi en økning i blodets viskositet¹⁸. Klinisk kan dette vise seg som en thrombocytopeni fordi thrombocytene forbrukes. En økning i blodets viskositet ved hemokonsentrasjon vil øke thrombosetendensen.

I nyrene vil det ved preeklamsi oppstå en karakteristisk lesjon som kalles glomeruloendoteliøse. Det er relativt spesifikt for preeklamsi, og ses ikke ved andre

hypertensive tilstander¹⁸. Ved endoteliose er glomeruli forstørrede og det ses subendotelial avleiring av proteinmateriale¹⁴. Det foreligger en glomerulopati som gir en økt permeabilitet overfor store proteiner. Det oppstår følgelig en proteinuri.

Endotelskade gir opphav til lekkasje av trombocytter og fibrinogen som avleires subendotelialt. Det er også vist avbrudd av *junction*-proteiner i endotel¹⁴. Subendotelial fibrinavleiring i leveren er assosiert med forhøyede leverenzymmer¹⁸.

Diskusjon

Det mangler ikke på hypoteser over mulige molekulære mediatorer og virkningsmekanismer som kan stå bak utviklingen av den endoteliale dysfunksjonen hos mor som resulterer i syndromet preeklampsi. Teoretisk kan mange av disse modellene forklare hvordan og hvorfor det oppstår endotelskade hos mor som en konsekvens av forhold i placenta og en over- eller underproduksjon av faktorer. De fleste faktorene som det forskes på har potensial til å påvirke graden av trofoblastinvasjon, vasokonstriksjon, angiogenese og nivå av oksidativt stress i placenta og endotelial dysfunksjon i mors systemiske sirkulasjon.

Maternell disposisjon for endotelial dysfunksjon

Det er vist en sammenheng mellom preeklampsi og kardiovaskulære hendelser senere i livet. Det viser seg også at kvinner som har hatt preeklampsi utvikler hjertesykdom ved en yngre alder¹⁹. En mulighet er at en genetisk disposisjon for endotelial dysfunksjon kan gi seg utslag både i form av preeklampsi og kardiovaskulær sykdom. En annen mulighet er at preeklampsi forårsaker en endotelial dysfunksjon, som over tid gir opphav til kardiovaskulær sykdom. Kan den endoteliale dysfunksjonen som utløses ved preeklampsi skyldes medfødte årsaker, eller er dette ervervet? Disse to forklaringsmodellene utelukker heller ikke hverandre.

Kjente risikofaktorer for å utvikle preeklampsi er diabetes, essensiell hypertensjon, dyslipidemi, fedme og koagulopati. Alle disse sykdommene er assosiert med en form for

endotelial dysfunksjon. Dette peker i retning av at det hos noen kan foreligge en svikt i mors endotelfunksjon *før* svangerskapet, og at det som er normale fysiologiske prosesser i svangerskapet lettere fører til at terskelnivået for utvikling av sykdom nås. Det betyr at kvinner med genetisk disposisjon for endotelial dysfunksjon er mer sensitive for vasoaktive faktorer fra placenta og derfor lettere utvikler preeklampsi. Dersom endotelet er spesielt sårbart overfor faktorer som frigis ved en hypoksi i placenta, kan kanskje preeklampsi også oppstå ved en relativt liten reduksjon i pO_2 i placenta. I slike tilfeller kan spiralarterien være nesten normalt remodellet, slik vi faktisk finner hos en del kvinner med preeklampsi.

Den genetiske disposisjonen for endotelial dysfunksjon behøver ikke bare sitte i endotelet selv. Andre faktorer som også påvirkes av genetiske disposisjoner, som hypertensjon, dyslipidemi og diabetes kan før svangerskapet ha ført til en viss endotelial dysfunksjon som så forsterkes ved et svangerskap.

Det har blitt foreslått at den endoteliale dysfunksjonen bare er en komponent av en generalisert intravaskulær inflammatorisk respons. En inflammatorisk respons er til stede i alle svangerskap, men er overdreven ved preeklampsi²⁰. Artikkelforfatterne hevder at dårlig placentering er en disponerende faktor, men verken utløsende eller nødvendig for å utvikle preeklampsi. Dersom det foreligger en generalisert intravaskulær inflammatorisk respons, burde en forvente forhøyede inflammasjonsparametre hos mor, men dette er ikke tatt opp i artikkelen.

Det har også vært foreslått at utviklingen av preeklampsi kan skyldes ervervede faktorer som medfører generell inflammasjon, som for eksempel en urinveisinfeksjon, en periodontitt eller en subklinisk virusinfeksjon under svangerskapet^{1;21;22}. Dersom dette skal kunne forklare alle symptomer og funn ved preeklampsi, peker det i retning av at infeksjonen pågår i samme tidsrom som trofoblastinvasjonen. Denne hypotesen kan også snus på hodet: Kanskje vil en latent preeklampsi kunne disponere for infeksjon.

Det er også vist at foreldre som selv ble født etter et svangerskap komplisert av preeklampsi, selv er mer disponerte for å gi opphav til et svangerskap med preeklampsi¹. At sannsynligheten for å utvikle preeklampsi er større for døtre av mødre som selv hadde preeklampsi i svangerskapet, kan forklares ut i fra en genetisk predisposisjon for å utvikle endotelial dysfunksjon, men kan også skyldes en genetisk betinget forstyrrelse i

trofoblastinvasjon eller andre tilstander (for eksempel en dyslipidemi) som sekundært fører til endotelial dysfunksjon. Siden sønner av mødre som hadde preeklampsi, også har økt sannsynlighet for å gi opphav til et svangerskap som kompliseres av preeklampsi, kan det tyde på at immunologiske mekanismer er medvirkende. Fosteret vil være et slags allograft som potensielt kan utløse immunreaksjoner hos mor. Svangerskap med mola hydatidosa er også mer sannsynlige til å utvikle preeklampsi⁶. Kanskje kan den doble dosen av paternelt genom være en mulig forklaring som peker i retning av en ugunstig aktivering av immunforsvaret.

Overproduksjon av vasoaktive mediatorer

I jakten på pålitelige serummarkører som i fremtiden muligens kan brukes til screening, har man kvantifisert mengdene av sFlt-1, PlGF og sFlt-1/PlGF-ratio hos kvinner med normale svangerskap og hos kvinner med preeklampsi. Det viser seg at det er en klar sammenheng mellom en forhøyet sFlt-1/PlGF-ratio og preeklampsi, men det viser seg også at en andel av kvinnene som utvikler preeklampsi har normale nivåer av sFlt-1²³. Forklaringsmodellene som tar utgangspunkt i at utviklingen av preeklampsi kan skyldes en patologisk overproduksjon av sFlt-1, greier ikke alene å forklare preeklampsi hos alle tilfellene. Det gjenstår å forklare hvorfor kvinner med normale nivåer av sFlt-1 også kan få preeklampsi. Det er her begrepet om en pregetasjonell disposisjon for endotelial dysfunksjon får en viktig rolle. Konkret kan en tenke seg at kvinner med normale sFlt-1-nivåer, som likevel får preeklampsi, har et mer sårbart endotel. Hva er det som gjør endotel hos disse kvinnene mer sårbart er berørt ovenfor. Dette er noe som ikke problematiseres i tilstrekkelig grad i litteraturen.

Samme studie viser at det også finnes kvinner med forhøyede sFlt-1-nivåer som ikke utvikler preeklampsi²³. Spørsmålet blir da om de ville utviklet sykdommen dersom svangerskapet hadde vart lenger, eller om det ikke alltid foreligger en kausal sammenheng mellom forhøyede nivåer av sFlt-1 og utvikling av preeklampsi. En mulighet er at dette er kvinner som er beskyttet mot preeklampsi fordi de har et mer robust endotel. Kan dette være kvinner som også unngår å utvikle andre sykdommer, for eksempel hypertensjon og kardiovaskulære hendelser, som er assosiert med endotelial dysfunksjon senere i livet? Eller er ikke sFlt-1 alene tilstrekkelig for å sette i gang sykdomsprosessen som gir preeklampsi?

Trofoblastinvasjon

Andre studier viser også på andre måter at det ikke er et svart-hvitt-bilde ved utvikling av preeklampsi. Begivenhetene og forutsetningene som legges til grunn for mange av forklaringsmodellene som presenteres i litteraturen er ikke alltid til stede. Det foreligger en rekke variasjoner i utviklingen av preeklampsi. Noen av elementene som varierer mellom kvinnene er debuttidspunkt, grad av føtal veksthemming, blodgjennomstrømming i arteria uterina ved Doppler-undersøkelse, serumnivåer av vasoaktive substanser som sFlt-1, grad av trofoblastinvasjon i mors spiralarterier og tilstedeværelse av aterosose i placenta. De materielle symptomene viser også betydelig variasjon i blodtrykksnivå, ødemer, leveraffleksjon, koagulasjonsforstyrrelser og graden av proteinuri. Skillet mellom normal graviditet og preeklampsi kompliseres ytterligere ved at det også påvises føtal veksthemming, unormal Doppler-undersøkelse, forhøyede serumnivåer av sFlt-1, inadekvat trofoblastinvasjon og aterosose hos gravide som ikke får preeklampsi.

En studie utført av Meekins et al. på biopsier fra normale og preeklamptiske placentae viser at det kan foreligge normal trofoblastinvasjon i både deciduale og myometriske segmenter av spiralarteriene til kvinner som har utviklet preeklampsi¹⁰. Det ble også vist at friske kontroller heller ikke nødvendigvis har en fullstendig trofoblastinvasjon i de myometriske segmentene av sine spiralarterier. I de normale svangerskapene ble det påvist trofoblastinvasjon i 100 % av de deciduale segmentene, men bare i 76 % av de myometriske segmentene. I 27 % av de preeklamptiske placentae ble det påvist trofoblastinvasjon i myometriske segmenter i en eller flere av spiralarteriene¹⁰. Disse funnene kan indikere at en andel gravide med ukompliserte svangerskap faktisk har en inadekvat trofoblastinvasjon (24 % i denne studien). Det ble påvist en fullstendig trofoblastinvasjon i 27 % av biopsiene fra myometriske segmenter hos kvinner som hadde preeklampsi. Dette kan indikere at ufullstendig trofoblastinvasjon ikke er patognomonisk for preeklampsi.

I en studie av Aardema et al. ble biopsier fra placenta sammenlignet med resultatet fra en Doppler-undersøkelse av a. uterina²⁴. 40 % (6 av 15) av kontrollene med normale svangerskap viste fravær av adekvat trofoblastinvasjon i de myometriske segmentene av spiralarteriene,

likevel hadde 5 av disse normal Doppler-undersøkelse. Av kvinnene med preeklampsi hadde 3 av 24 en fullstendig trofoblastinvasjon²⁴.

Svakheter ved studier som baserer seg på undersøkelse av biopsimateriale fra placenta er at de bare kan undersøke et begrenset antall spiralarterier. Det er ingen garanti for at de undersøkte arteriene er representative for hele pasientens placenta. I studien av Meekins et al ble det påvist at graden av trofoblastinvasjon og remodellering kan variere mellom hver av spiralarteriene fra samme placenta, og også innad i en arterie kan det foreligge et blandingsbilde av fullstendig fraværende, delvis eller fullstendig trofoblastinvasjon¹⁰. Følgelig er det vanskelig å garantere for at de undersøkte spiralarteriene er representative for alle.

En slik undersøkelse av placenta er omfattende i tid og arbeid. Derfor blir nødvendigvis også pasientmaterialene relativt små. Til tross for dette er funnene fra disse studiene vanskelige å forklare ut i fra hypoteser som tar utgangspunkt i at sykdomsprosessen ved preeklampsi er felles og like for alle kvinner som utvikler syndromet.

Det kan tyde på at det er et kontinuum av invasionsgrad av trofoblastene i placenta. Muligens kan det settes et cut-off på hvor stor grad av defekt i trofoblastinvasjonen som kan tåles. Her kan det være mange faktorer som spiller inn, ikke minst mors disposisjon for å utvikle sykdommer som er assosiert med endotelial dysfunksjon. Studiene til Meekins et al. og Aardema et al. peker i retning av at preeklampsi også kan utvikles selv om placenta er adekvat perfundert og trofoblastinvasjonen er adekvat.

Utvelgelsen av pasientmaterialet er også en mulig svakhet ved studier gjort på biopsier av spiralarterier. I studien utført av Meekins et al. er biopsiene fra preeklamptiske placentae hentet fra preeklamptiske svangerskap i gestasjonsuke 27 til 37¹⁰. I studien til Aardema et al er biopsiene hentet fra preeklamptiske placentae i gestasjonsukene 26 til 40²⁴. Det framgår ikke av artiklene om det er en korrelasjon mellom grad av trofoblastinvasjon og debuttidspunkt for preeklampsi. Det ville være interessant å vite om det foreligger en større eller mindre grad av trofoblastinvasjon hos kvinner der preeklampsi først debutterer i nærheten av termin.

Undergrupper av preeklampsi

Teoriene som forutsetter at det foreligger en hypoksisk placenta som en følge av inadekvat trofoblastinvasjon vil ha problemer med å forklare preeklampsi hos kvinner der det ikke kan påvises en inadekvat trofoblastinvasjon i placenta. Det kan derfor stilles spørsmål om hvor vidt det bare finnes én patogenetisk vei til diagnosen preeklampsi. Kanskje er syndromet preeklampsi et felles klinisk møtepunkt for ulike sykdomsprosesser med ulike bakenforliggende årsaker.

Det er stor forskjell på kvinner med mange risikofaktorer som får påvist preeklampsi tidlig i svangerskapet, og på kvinner med et ellers normalt svangerskap som får påvist preeklampsi i nærheten av termin. Slik kan man se for seg at preeklampsi kan inndeles i undergrupper eller varianter av preeklampsi.

Sannsynligvis oppstår sykdom av en kombinasjon av mange medvirkende faktorer og mekanismer. Det er sannsynlig at det er en glidende overgang mellom normalt svangerskap og preeklampsi, der eklampsi utgjør det ene ytterpunktet av et spektrum.

Siden det er mange tilfeller av preeklampsi som ikke passer inn i bildet, for eksempel ved at det foreligger normal trofoblastinvasjon og normale serumverdier, kan det tenkes at preeklampsi er et sekkebegrep som inneholder mer enn en sykdom. Kanskje vil fremtidens forskning på preeklampsi komme i mål i å kartlegge sykdomsmekanismene dersom dagens preeklampsitilfeller inndeles ytterligere i undergrupper ut i fra mer spesifikke fellestrekk. Det er mulig at syndromet preeklampsi har gått ut på dato. Det kan tenkes at grunnen til at den eksakte patogenesen ved preeklampsi fortsatt er ukjent, er at det ikke er mulig å finne en modell som forklarer alle tilfellene av sykdom, fordi det er snakk om forskjellige sykdommer med forskjellig patogenese.

Konklusjon

Det er påvist endringer i konsentrasjon og aktivitet til en rekke signalstoffer, signalveier, celler og enzymer ved preeklampsi. Selv om det eksisterer mye kunnskap om de enkelte faktorene og deres virkningsmekanismer, er det fremdeles uklart hva som er utløsende årsak til sykdommen.

Hovedhypotesen i dag er at svikt i trofoblastinvasjon fører til hypoksi i placenta, frigiving av cytokiner, oksiderte lipider og frie oksygenradikaler som påfører ytterligere lokal og systemisk endotelskade. Skadet eller aktivert endotel skiller ut substanser som fremmer koagulasjon og øker sensitiviteten overfor vasopressorer.

Patogenesen ved preeklampsi er kompleks. Studier viser at mangelfull trofoblastinvasjon og forhøyede nivåer av faktorer som sFlt-1 ikke nødvendigvis gir preeklampsi. Dette problematiseres ytterligere ved at kvinner som får preeklampsi ikke nødvendigvis har forhøyede nivåer av sFlt-1 eller mangelfull trofoblastinvasjon. Forklaringsmodellene som lanseres i litteraturen greier ikke å forklare alle tilfellene som utvikler preeklampsi.

Det foreligger en stor grad av klinisk og patofysiologisk variasjon hos kvinner som får diagnosen preeklampsi. Det kan tenkes at syndromet ikke skyldes en felles patofysiologisk prosess, men heller at hypertensjon og proteinuri er et felles møtepunkt for flere ulike sykdomsprosesser. Kanskje er preeklampsi et sekkebegrep som inneholder patogenetisk mer enn en sykdom. I så fall vil en inndeling av undergrupper av preeklampsi være hensiktsmessig når det kommer til videre forskning for å avdekke de eksakte sykdomsprosessene som ligger bak utviklingen av preeklampsi.

Referanser

- (1) Cudihy D, Lee RV. The pathophysiology of pre-eclampsia: current clinical concepts. *J Obstet Gynaecol* 2009; 29(7):576-582.
- (2) Gupta S, Agarwal A, Sharma RK. The role of placental oxidative stress and lipid peroxidation in preeclampsia. *Obstet Gynecol Surv* 2005; 60(12):807-816.
- (3) Poston L. Endothelial dysfunction in pre-eclampsia. *Pharmacol Rep* 2006; 58 Suppl:69-74.
- (4) Kita N, Mitsushita J. A possible placental factor for preeclampsia: sFlt-1. *Curr Med Chem* 2008; 15(7):711-715.
- (5) LaMarca BD, Ryan MJ, Gilbert JS, Murphy SR, Granger JP. Inflammatory cytokines in the pathophysiology of hypertension during preeclampsia. *Curr Hypertens Rep* 2007; 9(6):480-485.
- (6) Wang A, Rana S, Karumanchi SA. Preeclampsia: the role of angiogenic factors in its pathogenesis. *Physiology (Bethesda)* 2009; 24:147-158.
- (7) Myatt L, Webster RP. Vascular biology of preeclampsia. *J Thromb Haemost* 2009; 7(3):375-384.
- (8) Haram K, Bjorge L, Guttu K. [Pathophysiology and clinical manifestations in pre-eclampsia]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2000; 120(12):1426-1431.
- (9) Irani RA, Xia Y. The functional role of the renin-angiotensin system in pregnancy and preeclampsia. *Placenta* 2008; 29(9):763-771.
- (10) Meekins JW, Pijnenborg R, Hanssens M, McFadyen IR, van AA. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101(8):669-674.
- (11) Lopez-Jaramillo P, Arenas WD, Garcia RG, Rincon MY, Lopez M. The role of the L-arginine-nitric oxide pathway in preeclampsia. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2008; 2(4):261-275.
- (12) Mutter WP, Karumanchi SA. Molecular mechanisms of preeclampsia. *Microvasc Res* 2008; 75(1):1-8.
- (13) Vaughan CJ, Delanty N. Hypertensive emergencies. *Lancet* 2000; 356(9227):411-417.
- (14) Cunningham F.G., Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap L.C., Wenstrom KD. Williams obstetrics. 22th ed. New York: McGraw-Hill Professional Publishing; 2005.
- (15) ten DP, Goumans MJ, Pardali E. Endoglin in angiogenesis and vascular diseases. *Angiogenesis* 2008; 11(1):79-89.

- (16) Gillham JC, Kenny LC, Baker PN. An overview of endothelium-derived hyperpolarising factor (EDHF) in normal and compromised pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 109(1):2-7.
- (17) Saito S, Shiozaki A, Nakashima A, Sakai M, Sasaki Y. The role of the immune system in preeclampsia. *Mol Aspects Med* 2007; 28(2):192-209.
- (18) Baker PN. Obstetrics by ten teachers. 18th ed. New York: Edvard Arnold Publishers Ltd; 2006.
- (19) Newstead J, von DP, Magee LA. Preeclampsia and future cardiovascular risk. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2007; 5(2):283-294.
- (20) Redman CW, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180(2 Pt 1):499-506.
- (21) Hsu CD, Witter FR. Urogenital infection in preeclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 1995; 49(3):271-275.
- (22) Trogestad LI, Eskild A, Bruu AL, Jeansson S, Jenum PA. Is preeclampsia an infectious disease? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80(11):1036-1038.
- (23) Verlohren S, Galindo A, Schlembach D, Zeisler H, Herraiz I, Moertl MG et al. An automated method for the determination of the sFlt-1/PIGF ratio in the assessment of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202(2):161.
- (24) Aardema MW, Oosterhof H, Timmer A, van R, I, Aarnoudse JG. Uterine artery Doppler flow and uteroplacental vascular pathology in normal pregnancies and pregnancies complicated by pre-eclampsia and small for gestational age fetuses. *Placenta* 2001; 22(5):405-411.